

TARTU ÜLIKOOL

LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND

Keemia instituut

Analüütilise keemia õppetool

Elisabeth Parman

**Fluoroühendite pK_a väärtuste määramine vesikeskkonnas
 ^{19}F tuumamagnetresonantsspektroskoopiat kasutades**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Keemia

Juhendaja:

Prof. Ivo Leito

Tartu 2018

Sisukord

Kasutatud lühendid.....	4
1. Sissejuhatus	5
2. Kirjanduse ülevaade	7
2.1 Fluorühendid.....	7
2.2 Alus-happe tasakaalud lahustes.....	7
2.3 Vesi kui lahusti happelis-aluste omaduste määramiseks.....	8
2.4 Tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR)	9
3. Eksperimentaalne osa.....	12
3.1 Aparatuur ja töövahendid	12
3.1.1 Lahuste jaoks kasutatavad töövahendid	12
3.1.2 Tuumamagnetresonantsspektromeeter	12
3.2 Kasutatud kemikaalid.....	13
3.2.1 Lahuste komponendid	13
3.2.3 Uuritavad ained	14
3.3 Mõõtmis- ja arvutusmeetodid.....	15
3.3.1 Absoluutne mõõtmine	15
3.3.2 Suhteline mõõtmine.....	17
3.3.3 Lõpptulemuse arvutamine	17
4. Tulemused ja arutelu	19

4.1 Ülevaade saadud tulemustest	19
4.2 Saadud tulemuste võrdlus kirjandusallikatega	21
4.3 Kasutatud mõõtemetod ja uuritud ainete struktuur	22
5. Kokkuvõte ja edasiarendamise võimalused	24
6. Summary and future directions	25
7. Kasutatud kirjandus.....	26
8. Lisad.....	29
8.1 Uuritud ainete struktuurvalemid.....	29
8.2 Keemilise nihke erinevus protoneeritud ja deprotoneeritud vormide vahel ning absoluutsete mõõtmiste tulemused.....	31
8.3 Valik suhtelise mõõtmise spektreid.....	32

Kasutatud lühendid

a aktiivsus

δ keemiline nihe

ϵ_r keskkonna dielektriline läbitavus

f aktiivsuskoeffitsient

K_a dissotsiatsioonikonstant

pK_a dissotsiatsioonikonstandi negatiivne kümnendlogaritm $-\log(K_a)$

TMR tuumamagnetresonantsspektroskoopia

UV ultraviolettkiirgus

Vis nähtav valgus

1. Sissejuhatus

Ainete happelisus ja aluselisisus on ühed kõige olulisemad omadused, mis mõjutavad suuresti, kas ja kuidas erinevad keemilised protsessid toimuda saavad. Seepärast ongi oluline ainete happelis-aluselisi omadusi uurida.

Fluorühendid on laialt levinud ravimitööstuses, agrokemikaalide tootmises ja uudsete materjalide arendamises. Fluorühenditel, eriti polüfluorühenditel, on mitmeid häid omadusi. Nad on kõrge püsivusega, sest C-F side on üks stabiilsemaid üksiksidemeid ja vesiniku asendamine fluoriga ei too kaasa steerilisi pingeid. Polüfluorühenditel on ebatavalised lahustuvus-omadused ning omapärane laengujaotus molekulis. Negatiivselt poolelt, nende ühendite kõrge stabiilsuse tõttu lagunevad nad keskkonnas väga aeglaselt ning mitmed neist on tuntud keskkonnaohtlike ja osoonikihti kahjustavate ainetena. [1-2]

Fluor on kõrge elektronegatiivsusega element ning seetõttu fluori sisseviimine keemilisse ühendisse tugevdab vesinikku sisaldavate ainete happelisi omadusi. Paljud fluori sisaldavad (eriti polüfluoreeritud) üendid on happelised ning happelisus on oluline omadus nende käitumise ja kasutamise juures.

Fluorühendite happelis-aluselisi omadusi on küllaltki palju uuritud. Enamasti leitakse nende omaduste kirjeldamiseks ainetele pK_a väärtus(ed). Väga paljude fluorühendite pK_a väärtus(ed) on teada, kuid siiski leidub endiselt ühendeid, mille pK_a väärtusi pole veel määratud või mille pK_a väärtused ei pruugi olla usaldusväärsed. Lisaks sünteesitakse pidevalt juurde uusi aineid ning ka nende happelisi ja aluselisi omadusi tahetakse võimalikult täpselt kirjeldada. Käesolevas töös leitakse ainetele pK_a väärtused ^{19}F tuumamagnetresonantsspektroskoopiat (TMR) kasutades. Selle lähenemise oodatavateks eelisteks on, et uuritavates ainetes ei pea olema kromofoore, lisandid ainetes segavad mõõtmisi vähe ning võimalik on läbi viia kõrge täpsusega mõõtmisi.

Keskkond võib suurel määral mõjutada ainete happelisi ja aluselisi omadusi, millest tulenevalt võivad käituda samad üendid erinevates lahustites erinevalt. Vesi on kahtlemata enim levinud ja olulisim lahusti ja tal on lahustina mitmeid häid omadusi. Seetõttu on vesikeskkonnas ainete happelisi ja aluselisi omadusi ka palju uuritud.

Käesoleva töö eesmärgiks on uurida erinevate fluori sisaldavate ühendite happelisi ja aluselisi omadusi vesikeskkonnas. Absoluutseid ning suhtelisi mõõtmisi kombineerides leitakse uuritavatele ainetele usaldusväärsed pK_a väärtused. Samuti võrreldakse saadud tulemusi kirjandusest leitud väärtustega. Meetodi täpsuse ja usaldusväärsuse kinnitamiseks mõõdetakse referentsaineid, mille pK_a väärtused vees on juba teada ning lisaks leitakse pK_a väärtused ainetele, millele neid veel määratud ei ole.

2. Kirjanduse ülevaade

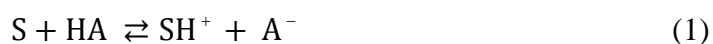
2.1 Fluoroühendid

Polüfluoreeritud ühendid on termiliselt stabiilsed ja keemiliselt inertsed. Nende ühendite termilise ja keemilise vastupidavuse, madala pindpinevuse ja heade dielektriliste omaduste tõttu kasutatakse neid paljudes erinevates valdkondades. Näiteks kasutatakse neid (fluoro)polümeeride valmistamisel, fluorokinoliinid on laialt levinud ravimitööstuses, väga paljud agrokemikaalid sisaldavad fluoroühendeid, samuti kasutatakse neid ka külmaainetena ja propellentidena ja fluoroalkoholid on leidnud kasutust vedelikkromatograafias. [3-4]

Fluori leidub looduslikult ^{19}F stabiilse isotoobina ning ta on mõõtnetelt väikseim halogeen (van der Waalsi raadiusega 1,47 Å) ja kõige elektronegatiivsem element. Lisaks on fluori ja süsiniku vaheline side väga tugev, ligikaudu 480 kJ/mol ja ka küllaltki lühike, umbes 1,4 Å. Fluori aatomil on kõigist aatomitest kõige madalam polariseeritavus, mis tingib perfluoreeritud molekulide ja molekulide fragmentide vahelised nõrgad vastasmõjud. Lühike side koos van der Waalsi raadiuse väikese väärtusega on põhjuseks, miks perfluoroühendites pole märgatavalt steerilist pinget. Nende asjaolude tõttu on fluoroühenditel mitmeid iseloomulike omadusi: kõrge keemiline ja termiline stabiilsus, head määrideomadused ning molekulmassi arvestades üsna kõrge lenduvus. Fluori sisaldavatele hapetele on iseloomulik kõrge happelisus. [5]

2.2 Alus-happe tasakaalud lahustes

Brønsted-Lowry teooria on praegusel ajal domineeriv teooria hapete ja aluste kohta. Selle teooria järgi on happed ained, mis on lahuses prootoni doonoriks ning alused prootoni aktseptoriks. [6] Lahustades lahustis S happe HA, tekib lahuse S protoneerudes konjugeeritud hape SH^+ ning happe HA deprotoneerudes konjugeeritud alus A^- [7] :



Selle reaktsioonivõrrandi põhjal on võimalik avaldada reaktsioonis osaleva happe HA dissotsiatsioonikonstant K_a :

$$K_a = \frac{a(\text{SH}^+)a(\text{A}^-)}{a(\text{HA})} \quad (2)$$

K_a iseloomustab happe HA happelisust lahustis S. Erinevate hapete dissotsiatsioonikonstandid varieeruvad väga laias vahemikus ja võivad olla isegi erinevates suurusjärgudes ning seetõttu levinud on K_a esitamine negatiivse kümnendlogaritmina pK_a :

$$pK_a = -\log \frac{a(\text{SH}^+)a(\text{A}^-)}{a(\text{HA})} \quad (3)$$

Aktiivsuste kaudu esitatud pK_a väärtus on konkreetse happe ja lahusti kombinatsiooni ning temperatuuri korral konstantne. [7]

Käesolevas töös uuriti happelis-aluselisi tasakaale ka kahe happe ja nende konjugeeritud aluste vahel:



Sellest seosest saab tuletada hapete HA_1 ja HA_2 pK_a väärtuste erinevuse ehk ΔpK_a :

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{HA}_2) - pK_a(\text{HA}_1) = \log K_a = \log \frac{a(\text{HA}_2)a(\text{A}_1^-)}{a(\text{HA}_1)a(\text{A}_2^-)} \quad (5)$$

Valemist (5) on näha, et kahe happe koos mõõtmise puhul puudub vajadus mõõta keskkonna pH väärtust, samuti saab aktiivsuste asemel kasutada tasakaalulisi kontsentratsioone, sest aktiivsuskoeffitsiendid taanduvad välja. [8] Need asjaolud võimaldavad vähendada lõpptulemuse määramatust.

2.3 Vesi kui lahusti happelis-aluste omaduste määramiseks

Vesi on oma väga laia leviku tõttu levinuim lahusti, milles happe-aluse omadusi määratakse. Vesi on polaarne lahusti ja tal on kõrge dielektriline läbitavus, $\epsilon_r=78$, ning võime tugevalt solvateerida polarseid aineid, iseäranis katioone ja anioone. Seetõttu lahustuvad polarsed

ained vees väga hästi, samas, kui enamik mittepolaarseid aineid on vees halvastilahustuvad või ka täielikult mittelahustuvad. [9] See piirab ainete hulka, mille pK_a väärtusi vees mõõta saab. Küll aga lihtsustavad vees hapete ja aluste uurimist asjaolud, et (1) tänu vee tugevale võimele ioone solvateerida ei moodusta ioonid ioonpaare ega muid agregaatide (ja seega ka hapete ja aluste vahelised reaktsioonid toimuvad Brønstedti skeemi järgi) ning (2) on olemas usaldusväärne ning väga laialt levinud pH-skaala, mis avab mugava võimaluse vesinikiooni aktiivsuse mõõtmiseks vesilahuses. [10] Mõnevõrra piiratud on väga tugevate hapete ja aluste uurimine vesilahustes vee tugevate aluseliste ja happeliste omaduste tõttu (mida ühendatult väljendab $pK_{\text{auto}}=14,00$), mis viib selleni, et tugevad happed ja tugevad alused on vesilahuses peaaegu täielikult ioniseerunud ja vastavaid tasakaale on raske või võimatu uurida. [11] Samuti võivad mõningate ainete uurimise juures probleemiks olla ebasoovitavad reaktsioonid, näiteks hüdrolüüs.

2.4 Tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR)

Tuumamagnetresonantsspektroskoopia on levinud analüüsimeetod ainete struktuuride ja keemiliste protsesside uurimiseks. [12] TMR spektromeeter võimaldab uurida ühendeid, mis sisaldavad vähemalt ühte TMR-tundlikku tuuma. Enamasti on sellisteks ^1H või ^{13}C , mõnevõrra harvem ^{19}F , ^{31}P või mõni muu tuum. Lisaks struktuuriuuringutele on TMR levinud meetod ka reaktsioonide kiirus- ja tasakaalukonstantide määramiseks. [13] Seega võimaldab TMR määrata ka ainete pK_a väärtusi. [14] Selleks mõõdetakse ühe aines sisalduva TMR-tundliku tuuma keemilised nihked lahustes, kus aine on neutraalses ja deprotoneeritud vormis ning samuti sellistes lahustes, kus osa ainemolekule on neutraalses ja osa on deprotoneeritud vormis. Keemiline nihe on sõltuv mõõdetava lahuse pH väärtusest ning aine pK_a on väljendatav järgmiselt [7]:

$$pK_a = \text{pH} + \log \left[\frac{\delta_A - \delta_{\text{obs}}}{\delta_A - \delta_{\text{HA}}} \right] \quad (6)$$

, kus δ_A on aine deprotoneeritud vormi keemiline nihe, δ_{obs} keemiline nihe antud pH juures ning δ_{AH} on keemiline nihe protoneeritud vormis.

Võrreldes UV-Vis spektromeetriaga, mis on väga levinud meetod ainete happeliste ja aluseliste omaduste uurimiseks, on TMR puuduseks madalam tundlikkus. [15] Seetõttu peab kasutama ainete suuremaid kontsentratsioone ning arvestama võimalusega, et lahuses võivad tekkida assotsiaadid. Miinuseks võib lugeda ka aparatuuri kõrget hinda.

TMR meetodil on aga mitmeid eeliseid. Üheks eeliseks on kõrge selektiivsus, mis tähendab, et erinevad lisandid segavad enamasti mõõtmist väga vähe. Mitmete teiste meetodite juures, näiteks konduktomeetria ja potentsiomeetria puhul võib uuritava aine kontsentratsiooni ebatäpsus ja lisandid aines põhjustada suurt määramatust. Fluoroühendite mõõtmisel ^{19}F keemilist nihet mõõtes puudub vajadus kasutada deutereeritud lahusteid. Võrreldes UV-Vis spektromeetriaga on lihtsustav asjaolu ka see, et uuritavas aines ei pea olema kromofore. Lisaks on TMR meetodi juures positiivne see, et võimalik on läbi viia nii absoluutseid mõõtmisi (seejuures mõõdetakse paralleelselt ka proovide pH-d) kui ka suhtelisi mõõtmisi, mil kasutatakse referentsainet ning mõõdetakse uuritava aine keemilisi nihkeid selle suhtes. Kusjuures võimalik on mõõta ka mitut uuritavat ainet referentsaine suhtes korraga, juhul kui nende keemilised nihked ei kattu ja uuritavate ainete keemiliste nihete piigid on identifitseeritavad. Täiendavalt on TMR meetodil positiivne omadus pK_a mõõtmiste juures see, et kui uuritavad ained mõõtmise käigus lagunevad või toimuvad mingisugused muud kõrvalprotsessid, siis on seda enamasti võimalik ka uuritavate ainete spektritest näha.

^{19}F on TMR meetodi jaoks väga tundlik tuum, olles tundlikuselt kolmandal kohal peale ^1H ja radioaktiivset ^3H tuuma. Lisaks on fluori aatomi varjestatus väga sõltuv molekuli struktuurist, mistõttu fluoroühendid katavad väga laia keemiliste nihete piirkonna. Äärmuslikeks näideteks on näiteks ClF nihe -448 ppm juures ning F_2O_2 keemiline nihe +865 ppm. Enamikus orgaanilistes ühendites vastavad ^{19}F aatomitele negatiivse keemilise nihke väärtused (referentsiks CF_3Cl keemilise nihkega 0,00 ppm), jäädes ligikaudu vahemikku -240 kuni -50 ppm. [16-17] Tänu laiale spektrialale on võimalik TMR meetodil uurida fluoroühendite protoneerumist-deprotoneerumist, sest vastavate vormide keemiliste nihete väärtuste erinevus on selgelt eristatav. Kuna fluori spekter on enamasti lihtsamini interpreteeritav kui vesiniku- või süsinikuspekter (sest neid aatomeid on üldiselt molekulides palju rohkem), siis on ^{19}F TMR levinud meetod fluoroühendite uurimiseks, näiteks kasutatakse seda fluori sisaldavate ravimite ja agrokemikaalide jaoks. [18]

Ehkki ^{19}F TMR meetodil on mitmeid eeliseid, on see meetod seni pK_a väärtuste mõõtmisteks leidnud küllaltki vähe kasutust. Üks väheseid artikleid, kus TMR-i fluoroühendite pK_a väärtuste mõõtmisteks kasutati, on Bathi ülikoolis läbi viidud uurimine, kus sünteesiti erinevaid fluoroühendeid ning mõõdeti nende pK_a väärtusi. [14]

3. Eksperimentaalne osa

3.1 Aparatuur ja töövahendid

3.1.1 Lahuste jaoks kasutatavad töövahendid

Tiitrimiseks vajalikud vesilahused valmistati 16 ml klaasviaalidesse kaalumise meetodil. Tahked ained lisati spaatliga otse viaali ja aine kaalutis vahemikus 0,002-0,01 g kaaluti 0,00001 g eraldusvõimega kaalul (Sartorius CPA225D-0CE) peal. Vedelaid aineid lisati automaatpipettidega.

Vajaduse korral kasutati ultrahelivanni, et uuritavaid aineid vees lahustada. Lahused termostateeriti 25 °C juures.

Uuritavat ainet lahustati 16 ml viaalides nii NaOH kui HCl vesilahustes. Neid lahuseid erinevates vahekordades eraldi viaalis kombineerides saavutati erinevate pH väärtustega lahused. Viaalis valmistatavat lahust segati pidevalt magnetsegajaga ning mõõdeti lahuse pH väärtust eelnevalt kalibreeritud Mettler Toledo InLab Micro pH-elektroodiga. Termomeetriga kontrolliti lahuse temperatuuri ja see oli alati vahemikus (25 ± 1) °C.

pH-meetrit kalibreeriti alati enne igat mõõteseeriat. Viidi läbi kahe punkti järgi kalibreerimine ning selleks kasutati vastavalt mõõtmisele sobivaid puhverlahuseid, mille pH väärtused olid 10, 7 ja 4. Enne igat proovisarja kasutati värsked puhverlahused ning enne kalibreerimist termostateeriti neid 25 °C juures, seejuures kontrollides enne kalibreerima asumist puhverlahuste temperatuuri ja see oli alati vahemikus (25 ± 1) °C.

3.1.2 Tuumamagnetresonantsspektromeeter

TMR-mõõtmisteks kasutati Bruker Avance-III 700 TMR ja Bruker Avance II 200 TMR spektromeetreid. Esimesel masinal on 16,4 T magnet ning ^{19}F resonantssageduseks ligikaudu 659 MHz, teisel on 4,7 T magnet ning ^{19}F resonantssageduseks 188 MHz. Suhteliste mõõtmiste korral, mille puhul asusid uuritavate ainete piigid väga lähestikku, eelistati 700 MHz masinat. Mõõdeti ^{19}F spektreid ning mõõtmist juhiti arvutist tarkvara TopSpin 3.2 abil. Mõõdetavat

lahust kanti ligikaudu 700 µl 5 mm läbimõõduga boorsilikaadist TMR-tuubi, lisati kinnijoodetud klaaskapillaar sisekalibreerimislahusega ning tuub suleti polümeersest materjalist korgiga. Kapillaaris kasutati sisekalibreerimislahusena kaaliumfluoriidi ($\geq 99,97\%$) lahust deutereeritud vees kontsentratsiooniga 8 mg/g. See lahus annab tugeva F^- iooni signaali keemilise nihke väärtusel -125 ppm ning see nihe ei sõltu uuritava lahuse koostisest, sest kapillaari lahuse kokkupuude uuritava lahusega puudub.

Kõik mõõtmised tehti 25 °C juures. Temperatuuri reguleeriti spektromeetri temperatuurikontrolli mooduliga ning mõõtmisel keskmistati vastavalt vajadusele 16-48 spektrit, spektreid koguti ligikaudu 0,4 sekundit. Spektrite töötlemiseks tehti programmis automaatne Fourier' teisendus, baasi- ja faasijoone korrektsioon ning keemiliste nihete skaala seati paika kapillaaris asuva KF lahuse F^- signaali järgi. Arvutustes kasutatud väärtused saadi uuritavate ainete piikide maksimumidest keemiliste nihete (ppm) skaalas. Saadud keemiliste nihete hinnanguline mõõtemääramatus seadmel Avance II 200 on ± 2 ppb, seadmel Avance III on ± 1 ppb.

3.2 Kasutatud kemikaalid

3.2.1 Lahuste komponendid

Käesolevas töös kasutati lahuste happelisuse varieerimiseks NaOH ja HCl vesilahuseid. Lahuste tegemiseks kasutati ultrapuhast MilliQ vett. Lahuse valmistamiseks valitud kemikaalide valiku puhul oli oluline, et aluseline lahus oleks piisavalt aluseline, et deprotoneerida kõiki uuritavaid happeid ning happeline lahus piisavalt happeline, et protoneerida kõikide uuritavate hapete anioone. Olenevalt uuritavast ainest, oli selle kontsentratsioon valmistatavas lahuses 0,003 M kuni 0,01 M. Lisaks oli oluline, et lahus, kuhu lisati uuritav aine ei segaks uuritava proovi signaali kättesaamist ehk antud juhul ei oleks lahuse pH häälestamiseks sobinud fluori sisaldavad ühendid. Mõõtmisi viidi läbi kahe erineva ioontugevuse juures ning selle jaoks valmistati NaOH ja HCl lahuseid erinevate kontsentratsioonidega, 0,1 M ning 0,015 M.

Osade mõõtmiste juures kasutati ka erinevaid (pH 4, 5, 7 või 10) puhverlahuseid, mille pH väärtus jäi võimalikult uuritava aine eeldatava pK_a väärtuse lähedale. Nii oli võimalik saavutada stabiilsete pH-dega proovilahused uuritava aine pK_a väärtuse lähedal. Mõõtmiste juures, kus puhverlahust ei kasutatud, käitusid puhversüsteemidena uuritavad happed ja nende anioonid ise, mis tagas stabiilse pH pK_a väärtuste lähedal.

3.2.3 Uuritavad ained

Töös uuritavad fluoroühendid valiti välja eelkõige piisava vees lahustuvuse järgi. Oluline oli ka see, et uuritavatel ainetel oleksid pK_a väärtused erinevates piirkondades, et oleks võimalik koostada pidev happelisuse skaala võimalikult laias pK_a väärtuste vahemikus. Suhteliste mõõtmiste juures oli oluline, et uuritavate ainete pK_a väärtused oleksid küllaltki lähedased, kuid et vastavate ainete keemilised nihked ei kattuks.

Uuriti erinevaid fenoole: 2,3,5,6-tetrafluorofenool (Aldrich, 97%), 2,3,4,5,6-pentafluorofenool (Aldrich, 99+%), 2,6-difluorofenool (Acros organics, 98%), 3-(trifluorometüül)-fenool – Aldrich, 98%), 4-fluorofenool (Reakhim, analüüsiks puhas), 3,5-bis(trifluorometüül)fenool (Alfa Aesar, 97%) ning fluoreeritud alkohole: 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanool (Aldrich, 99%), heksafluoro-2,3-bis(trifluorometüül)-2,3-butaandiool (Aldrich, 96%), perfluorotertbutüülalkohol (Aldrich, 99%), 2,4-bis(trifluorometüül)-1,1,1,5,5,5-heksafluoropentaan-2,4-diool (on saadud Freiburgi ülikoolist prof Ingo Krossing'u uurimisgrupist). Uuritud 1-hüdroksü-6-(trifluorometüül)bensotriasool oli sama, mis töös [19].

Lisaks uuriti kolme fluoreeritud bensoehapet: 2-fluorobensoehape (Acros organics, 99%), 3-fluorobensoehape (Acros organics, 99%), 4-fluorobensoehape (Acros organics, 99%).

Uuriti ka sulfoonamiide, millest üks – 1,1,1-trifluorometaansulfoonamiid (Alfa Aesar, 96%) – pärines kaubanduslikust allikast ning ained 4-fluorobenseensulfoonamiid, 3-trifluorometüülbenseensulfoonamiid, 4-trifluorometüülbenseensulfoonamiid ja perfluorobenseensulfoonamiid sünteesis doktorant Sigrid Selberg vastavatest sulfokloriididest ja ammoniaagist eeskirja [20] järgi.

Uuritud ainete struktuurid on toodud Lisas 8.1.

3.3 Mõõtmis- ja arvutusmeetodid

3.3.1 Absoluutne mõõtmine

Mõõdetavad lahused sisaldasid 1-3 uuritavat ainet ning mõõtmiseks lisati TMR-tuubi KF kapillaar. Lahuste pH-d valiti selliselt, et saaks mõõta protoneerunud ja deprotoneerunud vormi ning lisaks mõõdeti keemilisi nihkeid oodatava pK_a väärtuse lähedasel pH-l ning ligikaudu 0,2 ja 0,4 ühikut kõrgemal ja madalamal pH-l. TMR-iga mõõdeti seeria kõik proovid ning saadi tiitrimiskõvera eksperimentaalsed punktid.

Absoluutsete mõõtmiste korral lähendati saadud eksperimentaalset keemilise nihke ja pH vahelist sõltuvust vähimruutude meetodi abil arvutuslikuga, varieerides uuritava aine pK_a väärtust ning piirvormide keemilisi nihkeid. Igale tiitrimispunktile leiti arvutuslik keemilise nihke väärtus, milleks kasutati proovi pH väärtust, ionide aktiivsuskoeffitsiente (leitud Debye-Hückeli meetodil), kahe piirvormi keemilisi nihkeid δ_{AH} ja δ_{A^-} ning pK_a väärtust:

$$\delta_{a,i} = \left[\frac{10^{-pH} \cdot f \cdot \delta_{AH} + 10^{-pK_a} \cdot \delta_{A^-}}{10^{-pH} \cdot f + 10^{-pK_a}} \right] \quad (7)$$

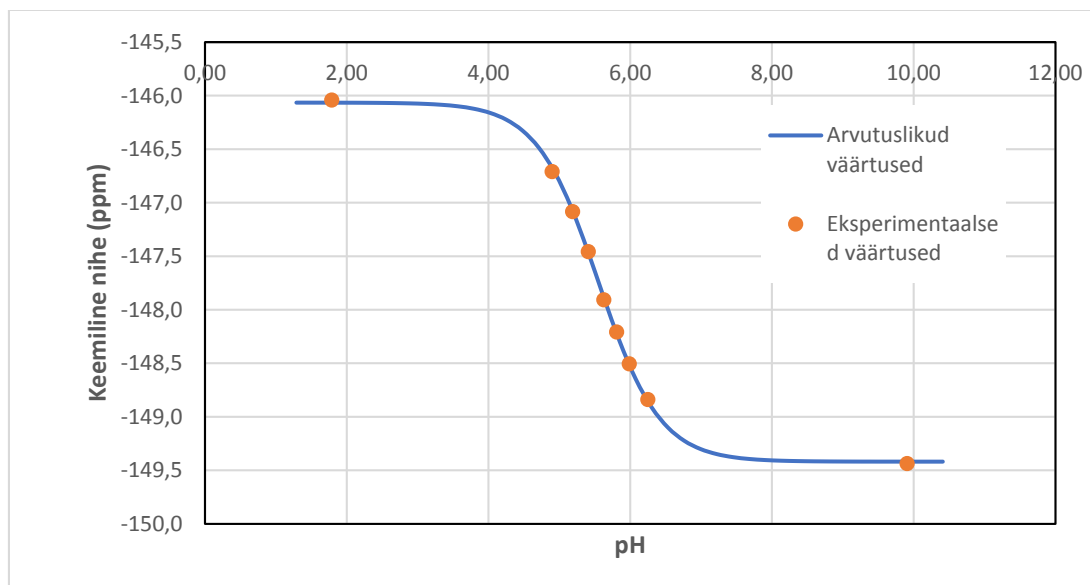
, $\delta_{a,i}$ tähistab mingil kindlal pH väärtusel mõõdetud keemilist nihet.

Seejärel leiti tiitrimispunktide arvutuslike ja eksperimentaalsete keemiliste nihete erinevuste ruutude summa, mida minimiseeriti varieerides aine pK_a väärtust ning piirvormide keemilisi nihkeid. Selline lähenemine võimaldab pK_a väärtust arvutada ka siis, kui ei ole võimalik mõõta piirvormi nihet. Ruutude summa valem:

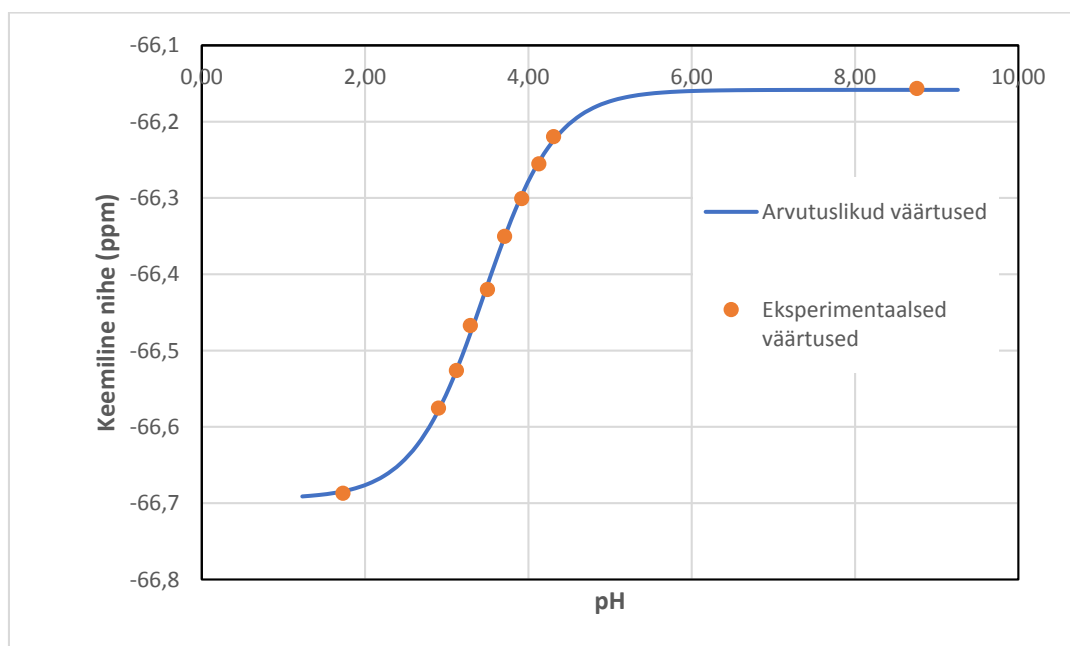
$$SST = \sum_{i=1}^n (\delta_{exp} - \delta_{calc})^2 \quad (8)$$

, δ_{exp} on mingi kindla pH juures eksperimentaalselt mõõdetud keemiline nihe ning δ_{calc} on vastava pH juures arvutatud keemiline nihe.

Alltoodud joonistel 1 ja 2 on näidatud kahe uuritud aine absoluutse mõõtmise tulemusi graafiliselt.



Joonis 1. 2,3,5,6-tetrafluorofenooli keemilise nihke sõltuvust pH väärtusest.



Joonis 2. 1-hüdroksü-6-(trifluorometüül)bensotriasooli keemilise nihke sõltuvus pH väärtusest. Jooniselt on näha, et eksperimentaalselt pole jõutud happelise piirvormini.

Iga ainega tehti mitu absoluutset pK_a mõõtmist ning need viidi läbi erinevatel päevadel. Peale minimiseerimist saadud pK_a väärtuste keskmine võeti edasistes arvutustes absoluutse mõõtmise teel leitud pK_a väärtuseks.

Absoluutsete mõõtmiste puhul võib suurimaks määramatuse allikaks pidada mõõdetud pH-d, lisaks sellele võis muutuda mõõtmiste ajal ka pisut temperatuur, mis aga mõjutab omakorda pH väärtust.

Absoluutsete mõõtmiste põhjal leitud pK_a väärtused koos standardhälvetega on lisas 8.2.

3.3.2 Suhteline mõõtmine

Suhteliste mõõtmiste puhul mõõdeti kahe või kolme uuritava aine pK_a väärtuste erinevusi. Koos mõõtmiseks sobisid aineid, mille keemilised nihked ei kattunud ning mille pK_a väärtused olid küllaltki sarnased. Uuritavate ainete keemiliste nihete järgi arvutati pK_a väärtuste erinevus:

$$\Delta pK_a = \log \frac{\left[\frac{\delta_1}{\delta_{1AH}} \cdot \left(1 - \frac{\delta_2}{\delta_{2AH}} \right) \right]}{\left[\frac{\delta_2}{\delta_{2AH}} \cdot \left(1 - \frac{\delta_1}{\delta_{1AH}} \right) \right]} \quad (9)$$

, kus δ_1 ja δ_2 on kahe uuritava aine keemilised nihked sama pH juures ja δ_{1AH} ja δ_{2AH} on vastavate ainete keemilised nihked neutraalses vormis. Suhtelisel mõõtmisel on kõrge täpsus, sest arvutuses ei ole tarvis kasutada pH väärtusi ja aktiivsuskoeffitsiente, mis võivad olla oluliseks määramatuse allikaks. Saadud pK_a väärtuste erinevusi kasutati hiljem ka uuritavate ainete lõplike pK_a väärtuste arvutamiseks. Suhtelise mõõtmise peamiseks määramatuse allikaks on TMR masina keemilise nihke mõõtmise täpsus.

Lisas 8.3 on toodud 2,4-bis(trifluorometüül)-1,1,1,5,5,5-heksafluoro-pentaan-2,4-diooli ja 4-fluorobensoehappe ning 3,5-bis(trifluorometüül)fenooli ja 2,6-difluorofenooli suhtelise mõõtmise TMR spektrid.

3.3.3 Lõpptulemuse arvutamine

Uuritava aine lõplik pK_a väärtus arvutati, kasutades selleks nii absoluutsetest mõõtmistest kui ka suhtelistest mõõtmistest saadud tulemusi. Erineva usaldusväärsusega tulemusi arvestati erinevate kaaludega. Absoluutsete mõõtmiste kaaluks on mõõtmiste tulemuste kogutud standardhälbe ruudu pöördväärtus ning suhteliste mõõtmiste kaaluks kooskõllalisuse

standardhälbe ruudu pöördväärtus. Standardhälvete ruutude pöördväärtuste kasutamine kaaludena on matemaatilises statistikas küllaltki levinud praktika [21]. Viidi läbi vähimruutude meetodil minimiseerimine nii, et uuritava aine lõpliku pK_a väärtuse erinevus võrreldes erinevate samale ainele leitud pK_a väärtustega oleks minimaalne ning et ka suhtelisest mõõtmisest leitud kahe aine pK_a väärtuse erinevus võrreldes uuritavate ainete lõplikke pK_a väärtuste erinevusega oleks minimaalne. Ankurainete pK_a väärtused hoiti konstantsed ning neid ei muudetud.

4. Tulemused ja arutelu

4.1 Ülevaade saadud tulemustest

Kokku mõõdeti 19 fluoroühendi pK_a väärtused vees. Absoluutset mõõtmist tehti iga ainega vähemalt kaks korda (erinevatel päevadel), lisaks viidi läbi suhtelised mõõtmised (samuti iga ainega vähemalt kahe erineva aine suhtes) teiste uuritavate ainete suhtes, mille pK_a väärtused olid uuritavale ühendile lähedased.

Kõikide mõõtmiste põhjal moodustati pK_a skaala (Skeem 1), mis sisaldab iga uuritud aine absoluutset pK_a väärtust, mis leiti vähimruutude meetodil, arvestades nii absoluutseid kui suhtelisi mõõtmisi (nagu kirjeldatud alajaotuses 3.3.3). Lisaks on skeemil noolte peal toodud ΔpK_a väärtused, mis on saadud suhtelistest mõõtmistest ning võrdluseks on esitatud ka kirjandusallikatest leitud pK_a väärtused. Andmed absoluutsete mõõtmiste kohta on lisas 8.2.

Mõõtmisi tehti erinevate ioontugevustega lahustega ning saadi kokkulangevad tulemused. Samuti kasutati kahte erinevat TMR masinat ning ka sel juhul langesid erinevatel masinatel mõõdetud tulemused omavahel hästi kokku. Kummalgi juhul ei olnud näha muutust mõõtmiste kvaliteedis.

Selleks, et antud töös leitud pK_a väärtused siduda juba varem olemasolevate väärtustega, ankurdati töös leitud tulemused. Ankurainete valikul on oluline, et nende ainete pK_a oleks leitud korrektselt ning tehtud korduskatseid. Ankurainetena kasutati 3-fluorobensoehapet ning 4-fluorobensoehapet, sest nende pK_a väärtusi on korduvalt mõõdetud ning neid on ka teiste autorite pool hinnatud usaldusväärseteks. [21-22] Ehkki ankurpunktid asuvad koostatud skaala (vt Skeem 1) allosas, võib skaalas ülevalpool asuvate ainete kirjandusest leitud ja käesolevas töös määratud pK_a väärtusi jälgides näha, et ei ole tekkinud süstemaatilist viga.

Skeem 1. Uuritud ainete mõõdetud ΔpK_a väärtused, kirjandusest leitud pK_a väärtused ja lõplikud omistatud absoluutsed pK_a väärtused

Aine	pK_a (lõplik)	ΔpK_a (TMR)	pK_a (kirj)
4-fluorobenseensulfoonamiid	10,02	0,16	
4-fluorofenool	9,89	0,16 0,35	9,89 ⁱ
3-trifluorometüülenseensulfoonamiid	9,69	0,04 0,30	
4-trifluorometüülenseensulfoonamiid	9,64	0,27 0,31 0,81 0,56	
1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanool	9,42	0,43 0,54	9,3 ^h
3-(trifluorometüül)fenool	9,08	0,86 1,20	9,04 ^g
Perfluorobenseensulfoonamiid	8,30	0,20 1,01	
3,5-bistrifluorometüülifenool	8,03	0,67 0,92	8,0 ^f
2,6-difluorofenool	7,34	0,94 1,68	
1,1,1-trifluorometaansulfoonamiid	6,35	0,37 1,41	6,33 ^e
Heksafluoro-2,3-bis(trifluorometüül)-2,3-butaandiool	5,95	0,29 0,40 0,76	
2,3,5,6-tetrafluorofenool	5,67	0,11 0,72 0,32 0,42	5,53 ^a
2,3,4,5,6-pentafluorofenool	5,55	0,20 0,32	5,40 ^d
Perfluorotertertbutüülalkohol	5,33	0,12 1,20	
2,4-bis(trifluorometüül)-1,1,1,5,5,5-heksafluoro-pentaan-2,4-diool	5,21	1,07	
4-fluorobensoehape	4,14	0,33	4,14 ^c
3-fluorobensoehape	3,86	0,23 0,56 0,66 0,39	3,86 ^a
1-hüdroksü-6-(trifluorometüül)bensotriasool	3,60	0,13	3,80 ^b
2-fluorobensoehape	3,46		3,27 ^a

Kirjanduslike väärtuste allikad: a – [24], b – [19], c – [22], d – [25], e – [26], f – [27], g – [28], h – [29], i – [30].

Üldiselt oli mõõtmiste kvaliteet hea ning tulemused omavahel kooskõlalised. Suurem määramatus on tulemuste puhul, kus keemilise nihke muutus oli väga väike.

Lõpptulemuse saamiseks on kasutatud palju keskmistamist, sest arvestatud on erinevaid kordusmõõtmisi, nii absoluutseid kui suhtelisi mõõtmisi. Samu aineid mõõdeti korduvalt ja erinevatel päevadel. Kooskõlalisuse standardhälve üle kõikide mõõtmiste arvutati järgmise valemi järgi [25]:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_m} \{\Delta pK_a^i - [pK_a(HA_2) - pK_a(HA_1)]\}^2}{n_m - n_c}} \quad (10)$$

, kus n_m on mõõtmiste arv, n_c on leitud pK_a väärtuste arv, ülaindeks i tähistab vastavat suurust i -ndal mõõtmisel. Lõplike esitatud pK_a väärtuste kooskõllalisuse standardhälve on 0,05 ühikut. Standardhälve antud tulemustele on üldine: iga uuritud aine pK_a väärtust ei saa tegelikult lugeda täpselt sama heaks.

4.2 Saadud tulemuste võrdlus kirjandusallikatega

Üldiselt langesid uuritavate ainete pK_a mõõdetud väärtused ja kirjandusest leitud väärtused hästi kokku. Ruutkeskmise hälve kirjanduslikest väärtustest on 0,1 ühikut. Suurim erinevus mõõdetud ja kirjandusest leitud väärtuse vahel on 0,20 ühikut. Küll aga oli ka kirjandusega suurepäraselt kokkulangevaid tulemusi, näiteks 1,1,1-trifluorometaansulfoonamiidi, 2,3,4,5,6-pentafluorofenooli ning 4-fluorofenooli pK_a väärtused.

Mõnede uuritud ainete, näiteks 1-hüdroksü-6-(trifluorometüül)bensotriasooli ja 2-fluorobensoehappe juures on siiski märgata olulisi erinevusi. Esimese korral erineb saadud tulemus kirjanduses esitatud väärtusest 0,20 ühikut. Sellise erinevuse võib põhjustada see, et allikast [19] pärinev väärtus on mõõdetud potentsiomeetriliselt, mille puhul võivad määramatust põhjustada paljud aspektid, näiteks pH, kontsentratsioon ja ainete puhtus, mis TMR suhteliste mõõtmiste juures probleemiks ei olnud. 2-fluorobensoehappe töös leitud pK_a väärtus erines 0,19 ühikut kirjanduses esitatust. Samas olid ka allika [24] autorid väitnud, et see nende mõõdetud väärtus 3,27 ei sobinud kokku varasemate mõõteandmetega ja et on põhjust kahelda selle usaldusväärsuses. Käesolev töö seega kinnitabki autorite kahtlusi. 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanooli pK_a väärtus erines kirjandusallikast esitatust 0,12 ühiku võrra. Allikas [29], kus pK_a väärtus esitati, ei selgita, kuidas väärtus on saadud ning seetõttu ei saa hinnata ka selle usaldusväärsust.

4.3 Kasutatud mõõtemetod ja uuritud ainete struktuur

Kuna töös oli vaja mõõta iga aine jaoks neutraalse ja deprotoneerunud vormi keemilised nihked ning kuna need mõõdeti fluori aatomite kaudu, siis fluori aatomite hulk ja asukoht molekulis on oluline. Esiteks, mida lähemal fluori aatom(id) happelisele vesinikule asuvad, seda rohkem on enamasti fluori aatomite elektrontihedus (ja seeläbi tuumade varjestatus) mõjutatud molekuli ioniseerumisest ning seda suurem erinevus on enamasti aine erinevate vormide keemilistel nihetel. Mõne aine puhul (näiteks 4-fluorofenool) erinesid kahe vormi keemiliste nihete väärtused ligikaudu 5 ppm võrra, kuid teiste puhul olid muutused vaid komakohtades (näiteks 3-trifluorometüülfenool). Nihke muutumise järgi leitakse aga pK_a väärtused ning mida suurem on nihete erinevus, seda väiksem on reeglina leitud pK_a väärtuste määramatus. Teiseks, mida rohkem on molekulis magneetiliselt ekvivalentseid fluori aatomeid, seda intensiivsem on nende aatomitele vastav signaal TMR spektris (sama molaarse kontsentratsiooni juures). Samas, mida rohkem magneetiliselt mitte-ekvivalentseid fluori aatomeid molekulis on, seda rohkem signaale spektris on, mis kohati võib olla segavaks faktoriks, kui mõõdetavaid aineid on mitu.

Uuritavatel ainetel oli keemiliste nihete erinevused neutraalse ja deprotoneeritud vormi vahel erinevad (ainete nimed koos keemilise nihke muutusega kahe vormi vahel on toodud Lisas 8.2). Mida rohkem muutub ioniseerumise käigus elektrontihedus vastaval F aatomil (ning seeläbi tema varjestatus), seda suurema erinevuse keemiliste nihete vahel see toob. Elektrontiheduse muutumist võivad põhjustada mitmed efektid, eeskätt induktsioon- ja resonantsefekt, aga ka ringvoolud aromaatses tuumas.

Induktsiooniefekt ja seeläbi ka fluori keemiliste nihete muutus sõltub oluliselt sellest, kui kaugel asub mõõdetav aatom happelisest vesinikust. Seevastu resonantsefekt ei ole kaugusest sõltuv ning sõltub vaid konjugatsioonist. Nende efektide koosmõjul muutub keemiline nihe näiteks 2-fluorobensoehappe kahe vormi vahel 4,08 ppm, 4-fluorobensoehappe puhul 4,50 ppm, kuid 3-fluorobensoehappe puhul on keemilise nihke muutus oli vaid 0,80 ppm, kuna selles molekulis resonantsiefekti ei esine.

Alates mingist kaugusest asub fluor happelisest vesinikust liiga kaugel ning siis pole enam võimalik enam ^{19}F TMR meetodil pK_a mõõtmisi läbi viia. Käesolevas töös oli kõige suurem

vahe fluoriaatomi ja happelise vesiniku vahel 7 aatomit, aine 4-trifluorometüülbenseenisulfoonamiidi puhul. Sellise vahemaa puhul sai veel mõõtmist edukalt teha: aniooni ja neutraali keemiliste nihete erinevus oli 0,35 ppm. See on 175 korda suurem, kui keemilise nihke mõõtmise hinnanguline määramatus Bruker Avance-III 700 masinal. Hinnanguliselt saab mõõta heal tasemel veel siis, kui keemiliste nihete erinevus on 50 korda suurem keemilise nihke mõõtmise määramatusest, mis Avance-III 700 seadme korral oleks 0,1 ppm. Võib arvata, et vesilahustes mõõtmiste korral ilmneb sagedamini aine lahustuvuse probleem, kui see, et fluor asub happelisest vesinikust liialt kaugel.

5. Kokkuvõte ja edasiarendamise võimalused

Fluorühendite pK_a väärtuste määramine vesikeskkonnas ^{19}F tuumamagnetresonantsspektroskoopiat kasutades

Käesoleva töö raames tehti 67 absoluutset mõõtmist ning 39 suhtelist pK_a mõõtmist. Leiti pK_a väärtused 19 fluoroühendile vees, vahemikus ca 3,5 kuni 10.

^{19}F TMR ei ole praegusel ajal eriti laialt levinud meetod fluoroühendite pK_a väärtuste määramiseks, kuid selle meetodi abil saab teiste meetodite abil määratud väärtusi kas kinnitada või ümber lükata, eriti juhtudel, mil teiste meetoditega mõõtmine on probleemne. Paljude meetodite juures on probleemiks ainete puhtus ja täpse kontsentratsiooni teadmine. ^{19}F TMR puhul ei ole kumbki neist mureks.

Töös mõõdetud aineid saab edaspidi kasutada referentsainetena pK_a väärtuste mõõtmisel. Näiteks tehes suhtelist mõõtmist mõne fluoroühendiga, mille täpne pK_a ei ole teada ning kaasates mõne antud töös uuritud aine, saab uuele ainele mõõta usaldusväärse pK_a väärtuse.

Tööd saab edasi arendada, lisades skaalale veel fluoroühendeid, mis on vees piisavalt hästi lahustuvad, et nende pK_a väärtusi saaks leida ning nende pK_a väärtused peaksid jääma ligikaudu vees mõõdetavate pH väärtuste vahemikku. Samuti võiks samu ühendeid uurida teistes lahustites, näiteks atsetonitriilis, dimetüülsulfoksiidis või 1,2-dikloroetaanis ning seega leida nende pK_a väärtusi mittevesikeskkondades. Selle tulemusel saaks võrrelda uuritud ainete pK_a väärtusi erinevates lahustites ning uurida nendevahelist sõltuvust.

6. Summary and future directions

Determination of pK_a values of fluorocompounds in water using ^{19}F NMR

In this work, 67 absolute and 39 relative pK_a measurements were carried out. 19 fluorocompounds were studied with the aim of determining their pK_a values in water, in range from about 3.5 to 10.

^{19}F NMR is not particularly commonly used method for determining pK_a values of fluorocompounds, but this method can be used to verify or disconfirm values that have been measured with different methods, especially in cases where the measurement with other methods is problematic. For example, the purity and accurate concentration of the measured compound need to be concerned for most of the methods, but for ^{19}F NMR it is not problematic.

Compounds that were measured in this work, can be used as reference compound for pK_a measurements hereafter. For example, reliable pK_a values can be measured by doing relative measurements and using a fluorocompound that has been examined in this work.

For future studies, the scale can be extended by adding more fluorocompounds, that are soluble enough in water to measure their pK_a values and those values also need to be in the range, where pH can be measured in water. Also, the same compounds could be measured in nonaqueous media, for example in acetonitrile, dimethyl sulfoxide or 1,2-dichloroethane. After that it is possible to compare the pK_a values in different solvents.

7. Kasutatud kirjandus

- (1) Front Matter. In *Handbook of Fluorous Chemistry*; Gladysz, J. A., Curran, D. P., Horváth, I. T., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004; pp i–xxix.
- (2) M. Thayer, A. Fabulous Fluorine. *Chem. Eng. News* **2010**, 84.
- (3) Siegemund, G.; Schwertfeger, W.; Feiring, A.; Smart, B.; Behr, F.; Vogel, H.; McKusick, B. Fluorine Compounds, Organic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2000.
- (4) Haljasorg, T.; Saame, J.; Kipper, K.; Teearu, A.; Herodes, K.; Reinik, M.; Leito, I. Alternative Eluent Composition for LC-MS Analysis of Perfluoroalkyl Acids in Raw Fish Samples. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62 (23), 5259–5268.
- (5) Peer Kirsch. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications.*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
- (6) Atkins, P.; Jones, L. *Chemical Principles: The Quest for Insight*; W. H. Freeman, 2007.
- (7) Reijenga, J.; van Hoof, A.; van Loon, A.; Teunissen, B. Development of Methods for the Determination of PKa Values. *Anal. Chem. Insights* **2013**, 8, 53–71.
- (8) Kütt, A.; Rodima, T.; Saame, J.; Raamat, E.; Mäemets, V.; Kaljurand, I.; Koppel, I. A.; Garlyauskayte, R. Y.; Yagupolskii, Y. L.; Yagupolskii, L. M.; et al. Equilibrium Acidities of Superacids. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (2), 391–395.
- (9) Pagni, R. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Third Edition (Christian Reichardt). *J. Chem. Educ.* **2005**, 82 (3), 382.
- (10) Buck, R. P.; Rondinini, S.; Covington, A. K.; Baucke, F. G. K.; Brett, C. M. A.; Camoes, M. F.; Milton, M. J. T.; Mussini, T.; Naumann, R.; Pratt, K. W.; et al. Measurement of PH. Definition, Standards, and Procedures (IUPAC Recommendations 2002). *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74 (11), 2169–2200.
- (11) Trummal, A.; Lipping, L.; Kaljurand, I.; Koppel, I. A.; Leito, I. Acidity of Strong Acids in Water and Dimethyl Sulfoxide. *J. Phys. Chem. A* **2016**, 120 (20), 3663–3669.
- (12) Atta-ur-Rahman; Choudhary, M. I. *Applications of NMR Spectroscopy.*; Elsevier, 2015.
- (13) Pastor, A.; Martínez-Viviente, E. NMR Spectroscopy in Coordination Supramolecular Chemistry: A Unique and Powerful Methodology. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252 (21), 2314–2345.

- (14) Jones, B. G.; Branch, S. K.; Thompson, A. S.; Threadgill, M. D. Synthesis of a Series of Trifluoromethylazoles and Determination of PKa of Acidic and Basic Trifluoromethyl Heterocycles by ^{19}F NMR Spectroscopy. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1996**, 0 (22), 2685–2691.
- (15) Bard, A. J. Fundamentals of Analytical Chemistry (Skoog, Douglas A.; West, Donald M.). *J. Chem. Educ.* **1963**, 40 (11), 614.
- (16) Dolbier, W. R., Jr. *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*; John Wiley & Sons, 2016.
- (17) J. C. Lindon. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Applicable Elements, Fluorine; Elsevier: Imperial College London, 2005; pp 263–271.
- (18) Mabury, S. A.; Crosby, D. G. ^{19}F -NMR as an Analytical Tool for Fluorinated Agrochemical Research. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43 (7), 1845–1848.
- (19) Koppel, I.; Koppel, J.; Leito, I.; Pihl, V.; Grehn, L.; Ragnarsson. The Acidity of Substituted 1-Hydroxybenzotriazoles in Water and Dimethyl Sulfoxide. *J. Chem. Res.* **1993**.
- (20) Dudutienė, V.; Zubrienė, A.; Smirnov, A.; Gylytė, J.; Timm, D.; Manakova, E.; Gražulis, S.; Matulis, D. 4-Substituted-2,3,5,6-Tetrafluorobenzenesulfonamides as Inhibitors of Carbonic Anhydrases I, II, VII, XII, and XIII. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21 (7), 2093–2106.
- (21) Miller, J. N.; Miller, J. C. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*, 6. ed.; Prentice Hall: Harlow, 2010.
- (22) Dippy, J. F. J.; Williams, F. R.; Lewis, R. H. 75. Chemical Constitution and the Dissociation Constants of Monocarboxylic Acids. Part III. *J. Chem. Soc. Resumed* **1935**, 343.
- (23) G. Kortüm, W. Vogel, K. Andrussov. Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution. Institute of Physical Chemistry, University of Tübingen 1961.
- (24) Dippy, J. F. J.; Lewis, R. H. 148. Chemical Constitution and the Dissociation Constants of Monocarboxylic Acids. Part V. Further Substituted Benzoic and Phenylacetic Acids. *J. Chem. Soc. Resumed* **1936**, 0 (0), 644–649.
- (25) Kütt, A.; Leito, I.; Kaljurand, I.; Sooväli, L.; Vlasov, V. M.; Yagupolskii, L. M.; Koppel, I. A. A Comprehensive Self-Consistent Spectrophotometric Acidity Scale of Neutral Brønsted Acids in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (7), 2829–2838.

- (26) Scherrer, R. A.; Donovan, S. F. Automated Potentiometric Titrations in KCl/Water-Saturated Octanol: Method for Quantifying Factors Influencing Ion-Pair Partitioning. *Anal. Chem.* **2009**, *81* (7), 2768–2778.
- (27) Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. Bifunctional Activation and Racemization in the Catalytic Asymmetric Aza-Baylis–Hillman Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (48), 16762–16763.
- (28) Jover, J.; Bosque, R.; Sales, J. Neural Network Based QSPR Study for Predicting PKa of Phenols in Different Solvents. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26* (3), 385–397.
- (29) Berrien, J.-F.; Ourévitich, M.; Morgant, G.; Ghermani, N. E.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. A Crystalline H-Bond Cluster of Hexafluoroisopropanol (HFIP) and Piperidine. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (7), 839–843.
- (30) Forman, G. S.; McConnell, A. E.; Tooze, R. P.; Janse van Rensburg, W.; Meyer, W. H.; Kirk, M. M.; Dwyer, C. L.; Serfontein, D. W. A Convenient System for Improving the Efficiency of First-Generation Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. *Organometallics* **2005**, *24* (19), 4528–4542.

8. Lisad

8.1 Uuritud ainete struktuurvalemid

1. 	2. 	3. 	4. 	5. 	6.
7. 	8. 	9. 	10. 	11. 	
12. 	13. 	14. 	15. 	16. 	
17. 	18. 	19. 			

- 1,1,1-trifluorometaansulfoonamiid
- Perfluorobenseensulfoonamiid
- 4- fluorobenseensulfoonamiid
- 3-trifluorometüülbenseensulfoonamiid
- 4-trifluorometüülbenseensulfoonamiid
- 4-fluorofenool

- 3-fluorobensoehape
- 4-fluorobensoehape
- 2,3,5,6-tetrafluorofenool
- Perfluorotertbutüülalkohol
- 2,6-difluorofenool
- 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanool

7. 3-(trifluorometüül)fenool
8. 2,3,4,5,6-pentafluorofenool
9. 1-hüdroksü-6-(trifluorometüül)bensotriasool
10. 2-fluorobensoehape
17. 2,4-bis(trifluorometüül)-1,1,1,5,5,5-heksafluoro-pentaan-2,4-diool
18. Heksafluoro-2,3-bis(trifluorometüül)-2,3-butaandiool
19. 3,5-bis(trifluorometüül)fenool

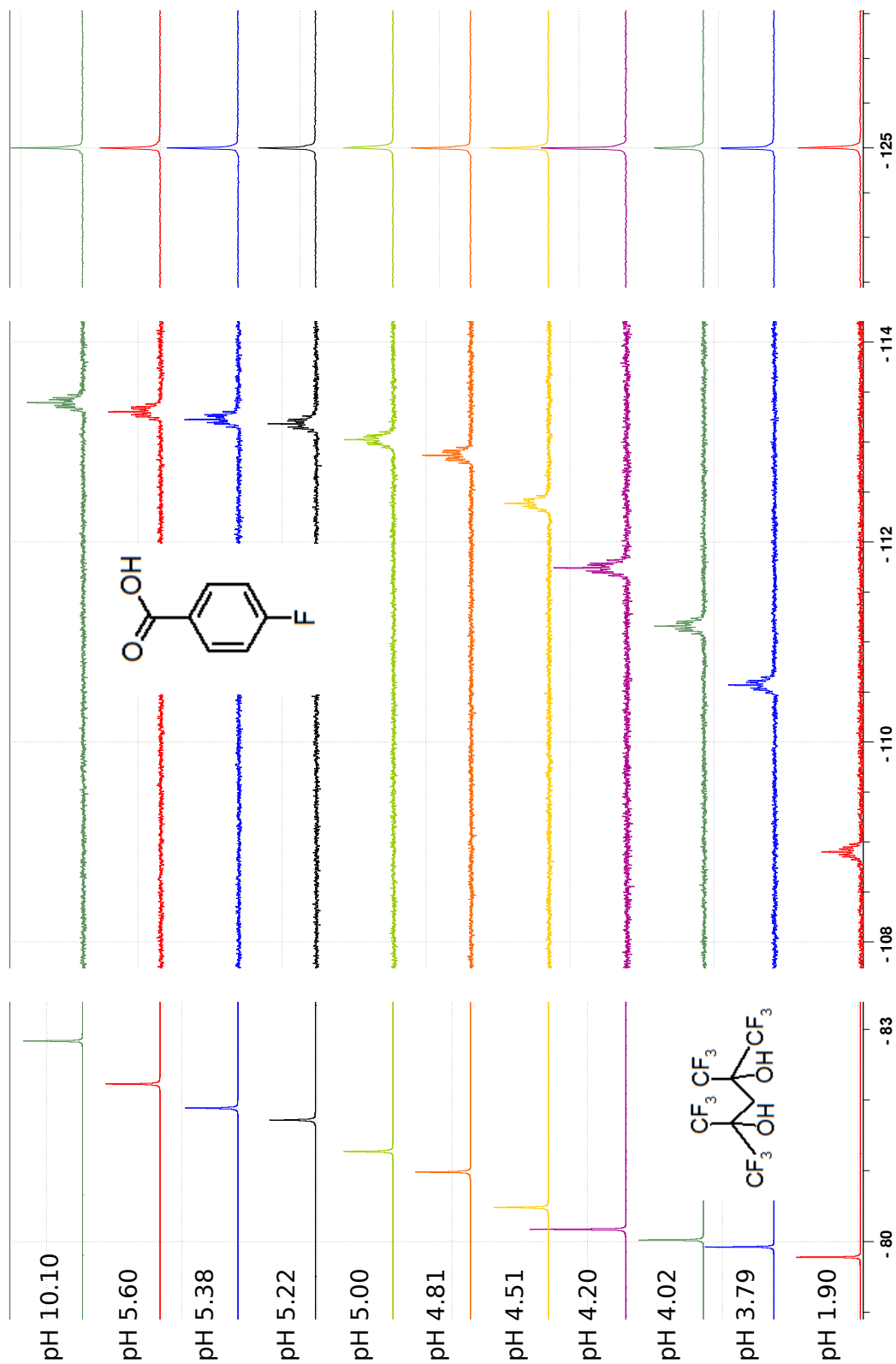
8.2 Keemilise nihke erinevus protoneeritud ja deprotoneeritud vormide vahel ning absoluutsete mõõtmiste tulemused

Aine nimetus	Δppm^*	Abs. mõõtmiste keskmine pK_a	Abs. mõõtmiste arv	Abs. mõõtmiste standardhälve
4-fluorobenseensulfoonamiid	4,15	10,10	2	0,03
4-fluorofenool	6,59	9,93	2	0,07
3-trifluorometüülbenseensulfoonamiid	0,20	9,70	4	0,04
4-trifluorometüülbenseensulfoonamiid	0,35	9,63	2	0,004
1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanool	0,22	9,30	5	0,16
3-(trifluorometüül)fenool	0,22	8,92	5	0,12
Perfluorobenseensulfoonamiid	1,82	8,11	4	0,12
3,5-bis(trifluorometüül)fenool	0,19	7,92	4	0,08
2,6-difluorofenool	1,07	7,31	4	0,04
1,1,1-trifluorometaansulfoonamiid	0,28	6,37	5	0,04
Heksafluoro-2,3-bis(trifluorometüül)-2,3-butaandiool	0,86	5,93	2	0,0002
2,3,5,6-tetrafluorofenool	3,40	5,74	3	0,22
2,3,4,5,6-pentafluorofenool	3,89	5,53	3	0,06
Perfluorotertbutüülalkohol	1,12	5,28	3	0,04
2,4-bis(trifluorometüül)-1,1,1,5,5,5-heksafluoro-pentaan-2,4-diool	3,08	5,15	4	0,07
4-fluorobensoehape	4,50	4,07	4	0,04
3-fluorobensoehape	0,80	3,94	4	0,12
1-hüdroksü-6-(trifluorometüül)bensotriasool	0,50	3,59	4	0,08
2-fluorobensoehape	4,08	3,39	3	0,07

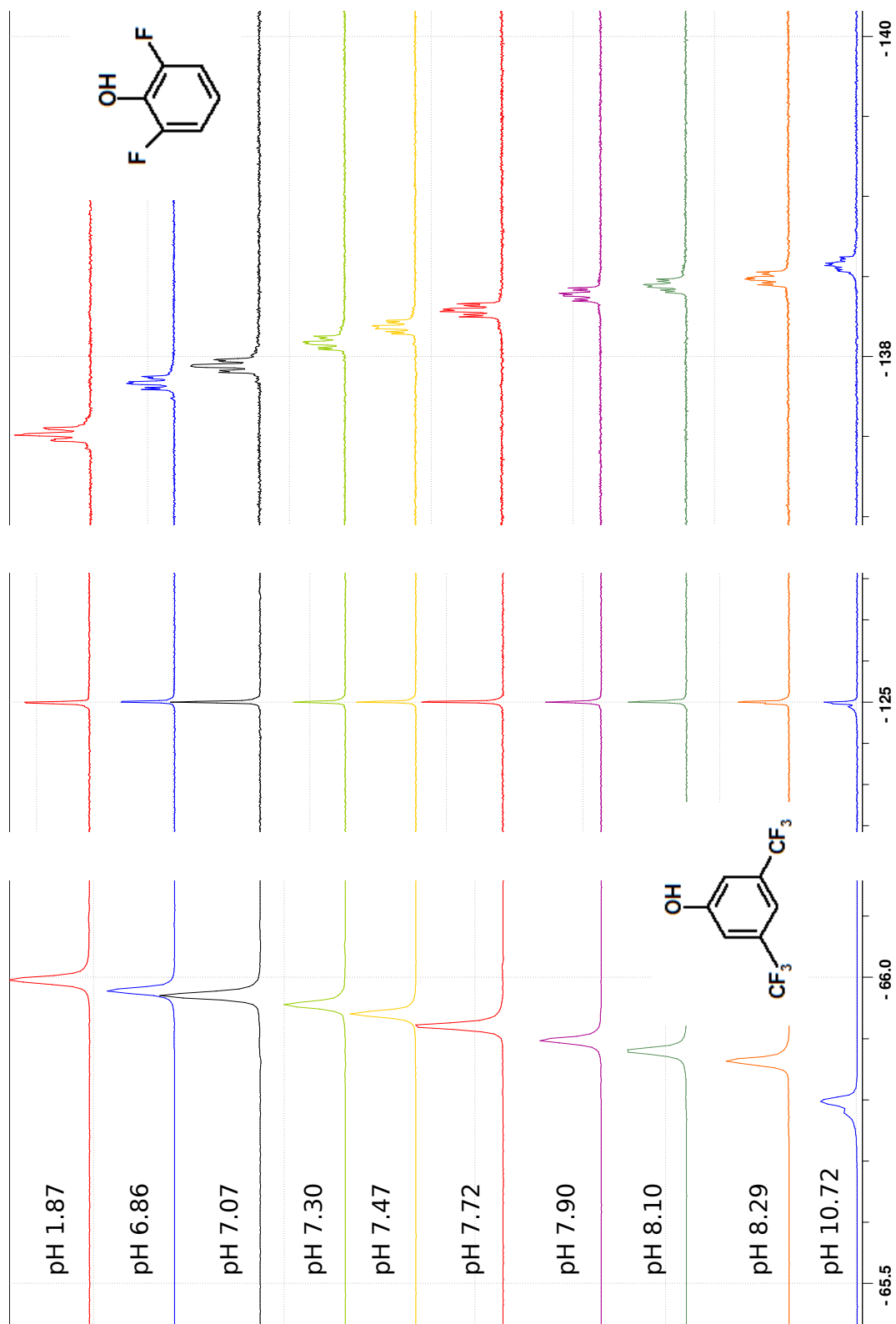
* Δppm vastab fluoriaatomi nihkele, mille järgi pK_a leiti

8.3 Valik suhtelise mõõtmise spektreid

2,4-bis(trifluorometüül)-1,1,1,5,5,5-heksafluoro-pentaan-2,4-diooli ja 4-fluorobensoehappe suhtelise mõõtmise TMR spektrid, leitud ΔpK_a 1,07 ühikut.



3,5-bis(trifluorometüül)fenooli ja 2,6-difluorofenooli suhtelise mõõtmise TMR spektrid, leitud ΔpK_a 0,67 ühikut.



INFOLEHT

Fluorühendite pK_a väärtuste määramine vesikeskkonnas ^{19}F tuumamagnetresonantsspektroskoopiat kasutades.

Käesolevas töös mõõdeti 19 happelisele fluoroühendile pK_a väärtused vees, kasutades selles ^{19}F tuumamagnetresonantsspektroskoopiat (TMR). Viidi läbi nii absoluutseid kui ka suhtelisi mõõtmisi ja saadud tulemusi võrreldi ka kirjandusest leitud väärtustega. Töö tulemustena esitati usaldusväärsed pK_a väärtused kõigile 19 ühendile ning neid saab kasutada referentsainetena tulevaste pK_a mõõtmiste juures.

Märksõnad: pK_a , ^{19}F TMR, fluoroühendid

CERCS: P300 analüütiline keemia

Determination of pK_a values of fluorocompounds in water using ^{19}F NMR

In this work the pK_a values of 19 acidic fluorocompounds were determined, using ^{19}F NMR. Absolute and relative measurements were carried out and the results were compared with pK_a values found in literature. As a result, reliable pK_a values for all the 19 compounds were published and they can be used as reference compounds for pK_a measurements from now on.

Keywords: pK_a , ^{19}F NMR, fluorocompounds

CERCS: P300 Analytical Chemistry

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Elisabeth Parman

1. Annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

„Fluorühendite pK_a väärtuste määramine vesikeskkonnas ^{19}F tuumamagnetresonantsspektroskoopiat kasutades“, mille juhendaja on Ivo Leito,

- 1.1 reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu alates 30.05.2019 kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 30.05.2018